

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-526649

(P2003-526649A)

(43) 公表日 平成15年9月9日(2003.9.9)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テマコード* (参考)

A 6 1 K 7/18

A 6 1 K 7/18

4 C 0 8 3

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 29 頁)

(21) 出願番号 特願2001-566513(P2001-566513)
(86) (22) 出願日 平成13年3月12日(2001.3.12)
(85) 翻訳文提出日 平成14年9月6日(2002.9.6)
(86) 国際出願番号 PCT/US 01/07695
(87) 国際公開番号 WO 01/068046
(87) 国際公開日 平成13年9月20日(2001.9.20)
(31) 優先権主張番号 60/189, 178
(32) 優先日 平成12年3月14日(2000.3.14)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 ザ、プロクター、エンド、ギャンブル、カンパニー
THE PROCTER AND GAMBLE COMPANY
アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、ワン、プロクター、エンド、ギャンブル、プラザ (番地なし)
ONE PROCTER & GANBLE PLAZA, CINCINNATI, OHIO, UNITED STATES OF AMERICA
(74) 代理人 弁理士 曾我 道照 (外7名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ポリホスフェート、フッ化物及びスズ (I I) 塩を含む安定な歯磨き組成物

(57) 【要約】

以下を包含する経口組成物を開示する：(a) 4またはそれ以上の平均鎖長を有する、有効量が1つまたはそれ以上の直鎖ポリホスフェート；(b) 約0.15%~約5%のフッ化物イオン源；(c) 約0.1%~約15%のスズ (I I) イオン源；(d) 有効量の緩衝剤；(e) 23%未満のカルシウムを含有する、約6%~約70%の砥粒研磨物質；(f) 約40%~約99%の1つまたはそれ以上の水性キャリアから成り、約1%~約20%の全水含量を有する経口組成物である。

BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a. 有効量の約 4 またはそれ以上の平均鎖長を有する 1 つまたはそれ以上の直鎖ポリホスフェート；

b. 約 0.15%～約 5%のフッ化物イオン源；

c. 約 0.1%～約 15%のスズ (II) イオン源；

d. 有効量の緩衝剤；

e. 23%未満のカルシウムを含有する、約 6%～約 70%の砥粒研磨物質；及び

f. 約 50%～約 99%の 1 つまたはそれ以上の水性キャリア；

を含む経口組成物であって、前記経口組成物は約 1%～約 20%の全含水率を有する経口組成物。

【請求項 2】 前記 1 つまたはそれ以上のポリホスフェートが、6 またはそれ以上の平均鎖長を有する請求項 1 記載の経口組成物。

【請求項 3】 前記 1 つまたはそれ以上のポリホスフェートのそれぞれが、約 0.5%～約 30%の量で存在する請求項 2 記載の経口組成物。

【請求項 4】 前記 1 つまたはそれ以上のポリホスフェートのそれぞれが、以下の式を有する直鎖「ガラス状」ポリホスフェートからなる群から選択される請求項 3 記載の経口組成物：



式中 X はリチウム、マグネシウム、ナトリウム、カリウム又はアンモニウムであって、n は平均して約 6～約 21 である。

【請求項 5】 前記フッ化物イオン源が、フッ化ナトリウムである請求項 1 記載の経口組成物。

【請求項 6】 前記スズ (II) イオン源が、塩化スズ (II)、塩化スズ (II) 二水和物、フッ化スズ (II)、硫酸スズ (II) 及びこれらの混合物からなる群から選択される請求項 1 記載の経口組成物。

【請求項 7】 前記砥粒研磨物質が、シリカ、アルミナ、ホスフェート、オルトホスフェート、ポリメタホスフェート及びこれらの混合物からなる群から選

択される請求項 1 記載の組成物。

【請求項 8】 前記水性キャリアが、湿潤剤、過酸化物源、アルカリ金属重炭酸塩、界面活性剤、増粘物質、水、二酸化チタン、雲母、風味系、甘味剤、キシリトール、着色剤、尿素、減感剤及びこれらの混合物からなる群から選択される物質である請求項 1 記載の経口組成物。

【請求項 9】 前記湿潤剤が、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール及びこれらの混合物からなる群から選択される請求項 1 記載の経口組成物。

【請求項 10】 前記組成物が、単相歯磨き組成物である請求項 1 記載の経口組成物。

【請求項 11】 前記経口組成物が、約 2 %～約 14 %の全含水率を有する請求項 10 記載の経口組成物。

【請求項 12】 前記経口組成物が、約 3 %～約 10 %の全含水率を有する請求項 11 記載の経口組成物。

【請求項 13】 口内の、エナメル質表面と請求項 1 記載の経口組成物とを接触させることを含む歯エナメル質上の歯石の発生を減らす方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】****(関連出願との相互参照)**

本出願は米国仮出願番号第 60/189, 178 号、2000 年 3 月 14 日出願、の利益を請求する。

【0002】**(発明の要約)**

本発明は、ポリホスフェート、フッ化物イオン源及びスズ (II) イオン源を含む安定な経口組成物に関する。より詳しくは、本発明は歯磨き組成物のような単相組成物に関する。

【0003】**(発明の背景)**

しばしば歯石や歯垢と呼ばれるものは、歯肉縁における歯表面で形成される沈着物である。歯肉縁上歯石は、主として唾液管開口部付近、例えば、下顎前歯の舌表面及び上顎第一及び第二臼歯頬表面及び後臼歯遠位表面で見られる。

成熟した歯石は、骨、エナメル質及び象牙質と同様のヒドロキシアパタイト結晶格子構造中に配置された、主としてリン酸カルシウムである無機質部分を含む。有機質部分も存在し、剥離上皮細胞、白血球、唾液沈降物、食物堆積物及び種々の微生物を含んでいる。

成長した歯石は、結果として外来剤による着色又変色がない限り、目視的に白又は黄色がかった色となる。これは審美的見地において、好ましいものではない。

歯科医による周期的な機械的歯石の除去は、歯科医院における処置において慣例である。様々な化学的製剤及び生物学的製剤もまた、歯石の形成阻害又は形成された後の歯石の除去をするために提案されている。ピロホスフェート塩は歯石形成を阻害する能力を有することで既知である化学的製剤として開示されており、例えば、1991 年 3 月 12 日にパーラン・ジュニア (Parran, Jr) らに発行された米国特許第 4, 999, 184 号が挙げられる。

【0004】

ピロホスフェート塩に加えて、他のポリホスフェートもまた歯石形成阻害の助けになる。1986年12月9日にガファー（Gaffar）らにより発行された米国特許4,627,977号には、フッ化物イオン供給源及び唾液中のポリホスフェート塩の酵素加水分解を抑制する合成直鎖ポリカルボキシレートと混合された直鎖の分子的脱水ポリホスフェート塩の使用が開示されている。1981年1月27日にジャービス（Jarvis）らにより発行された米国特許4,247,526号には、ジカルシウムホスフェート二水和物及びトリマグネシウムホスフェートに加えて、薬学的に許容される縮合ホスフェートの使用が開示されている。経口ケア製品を含有するポリホスフェートは既知であるが、ポリホスフェートを含有する安定した製品の開発が引き続き望まれている。

【0005】

特定のポリホスフェート、特に、平均鎖長が4を超える直鎖ポリホスフェートは、経口組成物中のほとんどのイオン性フッ化物源と著しく反応し、経口組成物のpHを変える。この反応は、経口組成物が経口表面へ安定したイオン性フッ化物及びポリホスフェートを提供するのを危うくする。ナトリウムモノフルオロホスフェートは、単相歯磨き組成物中でのポリホスフェートと共存するための好適なフッ化物であることが開示されている、1988年5月28日公開の国際特許出願第98/22080号を参照のこと。しかしながら、安定性を危うくしない広範囲の可溶性フッ化物に対する要望は残っている。もちろん、フッ化物イオンは周知のう蝕保護剤である。

加えて、これらのポリホスフェートは、加水分解的に不安定であり並びに極めて吸湿性、つまり水の存在によって非常に急速に分解する。したがって、一般的には使用の直前まで製剤の水性成分からポリホスフェートを分離するための高価な2区画のディスペンサーが、製品の安定性を確保するためには必要である。これは一般的に、消費者に対する製剤のコストを増加させ；ある消費者、特に発展途上国及び／又は専門の歯科医院による予防法を利用しにくい者には、消費者に対してこのような製品の製造はあまり望ましくないものとなる。

【0006】

スズ（II）イオンは歯肉炎、歯垢、過敏症の削減を助け、及び口臭を改良す

る利点を提供する。ポリホスフェートは、スズ(II)塩の渋味を非常に削減できるような溶液中のスズ(II)イオンとキレート化することができる。加えて、ポリホスフェートは着色を引き起こす、歯上のスズ沈着を防ぐのに効果的である。しかしながら、スズ(II)塩は、スズ(II)塩からスズ(IV)塩に容易に変換するので、ポリホスフェート同様液中において長持ちしない。

したがって、経口組成物、特にポリホスフェート及びスズ(II)イオンが安定化され可溶性フッ化物イオンが効果的に組み込まれている単相経口組成物の提供に対する要望は残っている。本発明の利点や利益を全て提供する技術は存在しない。

【0007】

(発明の概要)

本発明は：(a) 約4またはそれ以上の平均鎖長を有する、有効量が1つまたはそれ以上の直鎖ポリホスフェート；(b) 約0.15%～約5%のフッ化物イオン源；(c) 約0.1%～約15%のスズ(II)イオン源；(d) 有効量の緩衝剤；(e) 23%未満のカルシウムを含有する、約6%～約70%の砥粒研磨物質；(f) 約40%～約99%の1つまたはそれ以上の水性キャリアを含み、約1%～約20%の全含水率を有する経口組成物に関する。

本発明のこれら及び他の特徴、観点、利点は、本開示を読むことによって当業者に明らかになるであろう。

【0008】

(発明の詳細な説明)

本明細書中での全てのパーセント、割合及び比率は、特に記述がない限り、経口組成物の重量による。本明細書の全ての測定は、特に指定のない限り25℃において行われる。

特に指定がない限り、本明細書で言及する割合、比率及び成分の濃度は全て成分の実際の量に基づき、市販製品のように成分に混合される可能性のある溶媒、充填剤、又はその他の物質を含まれる。

本明細書に記載された全ての刊行物、特許出願及び発行された特許は、全て引用により参考文献として本明細書に組み込まれる。いかなる引例の引用も、特許

請求した発明の従来技術としての有用性についての決定に関する容認ではない。

【0009】

本明細書中で「含む (comprising)」は、最終結果に影響を及ぼさない他の手段および構成要素が追加され得ることを意味する。この用語は、用語「からなる (consisting of)」および「から本質的になる (consisting essentially of)」を含む。

本明細書において、「有効量」とは、熟練技術者の健全な判定内で、明白な利益、好ましくは明白な経口の健康の利益を顕著に誘導するのに十分であるが、重篤な副作用を回避する程十分に低い、即ち合理的な利益対危険性比を提供する化合物又は組成物の量を意味する。

本発明の経口組成物は、練り歯磨き又は歯磨きの形状をとって良い。本明細書で用いる用語「歯磨き」とは、特に指定がない限り、ペースト、ジェル又は液状の製剤を意味する。歯磨き組成物は、深くまで達する縞状、表面的な縞状、ペーストを囲むゲルを有する多層状又はこれらのうちの任意の組み合わせのような任意の所望の形態であって良い。あるいは、経口組成物はディスペンサーの物理的に分離された区画に含有される及び並んで分配される2つの歯磨き組成物を含む2相系のうちの1つの歯磨き組成物であって良い。

本明細書で用いる用語「ディスペンサー」は、練り歯磨きを分配するのに好適な任意のポンプ、チューブ又は容器を意味する。

【0010】

本明細書で用いる用語「経口組成物」は、経口表面に供給される全歯磨きを意味する。経口組成物は、通常の使用過程においては、特に治療剤の全身投与の目的で嚥下することを指図していない製品であるが、口腔内において、実質的にすべての歯表面及び／又は経口活性を目的とする経口組織と十分な時間での接触を幾分維持している。

本明細書で用いる用語「水性キャリア」は、本発明の組成物において用いられる任意の安全及び効果的な物質である。かかる物質には、砥粒研磨物質、過酸化物質、アルカリ金属炭酸水素塩、増粘物質、保潤剤、水、界面活性剤、二酸化チタン、雲母、風味系、甘味剤、キシリトール、着色剤、減感剤、尿素及びこれら

の混合物が挙げられる。

本組成物は必須成分並びに任意成分を含む。本発明の組成物の必須及び任意成分は以下の項で詳細に記載される。

【0011】

ポリホスフェート源

本発明はポリホスフェート源を含む。ポリホスフェートにはいくつかの環状誘導体も存在し得るが、主として直鎖状構造に配置された2つ以上のホスフェート分子からなると通常は理解されている。ピロホスフェートはポリホスフェートであるが、ポリホスフェートは4以上のホスフェート分子を有することが望ましい。ピロホスフェートはポリホスフェートと別に議論される。無機ポリホスフェート塩は、中でもテトラポリホスフェート及びヘキサメタホスフェートを含むことが望ましい。テトラポリホスフェートよりも大きいポリホスフェートは、通常、非晶性ガラス状物質として生じる。本発明において好ましいのは、以下の式を有する直鎖「ガラス状」ポリホスフェートである：



式中、Xはリチウム、マグネシウム、ナトリウム、カリウム又はアンモニウム、好ましくはナトリウム又はカリウムであって、nは平均して約6～約125である。好ましいのは、ソダホス（n(6)）、ヘキサホス（n(13)）及びグラスH（n(21)）として商業的に既知な、FMC株式会社（FMC Corporation）で製造されるポリホスフェートである。かかる物質もまた、例えば、中国江蘇省江陰市（Jiang Yin City, Jiang Su province, China）、ジャンスーチェンキング化学株式会社（Jiang Su Cheng Xing Chemical Co.,）から入手可能である。これらのポリホスフェートは単独又はこれらの任意の組み合わせとして使用して良い。

ホスフェート源は、カーク・オスマー（Kirk & Othmer）、工業化学技術百科辞典、第4版、第18巻、ウィリー・インターサイエンス・パブリッシャーズ（Wiley-Interscience Publishers）（1996年）により詳細に記載されている。ポリホスフェート源は、経口組成物の重量に対して、約0.5%～約30%、好ましくは約2%～約26%、さらに好ましくは約3%～約20%及び最も好ましくは約4%～約13%が典型的に含まれるであろう。

【0012】

フッ化物イオン源

本発明の歯磨き組成物は、遊離フッ化物イオンを供給することのできる可溶性フッ化物イオン源を組み込んでいる。フッ化物イオン源は、抗う蝕剤として経口組成物に使用されることは周知である。本明細書の好ましい可溶性フッ化物イオン源には、フッ化ナトリウム、フッ化スズ（II）、フッ化インジウム、フッ化カリウム、フッ化アンモニウム、ナトリウムモノフルオロホスフェート及びこれらの混合物が挙げられる。1960年7月26日にノリス（Norris）らにより発行された米国特許第2,946,725号及び1972年6月18日にウィダー（Widder）らにより発行された米国特許第3,678,154号は、かかるフッ化物イオン源並びにその他を開示している。フッ化ナトリウムは著しく好ましい可溶性フッ化物イオン源である。

本組成物は、約50ppm～3500ppm及び好ましくは約500ppm～3000ppmの遊離フッ化物イオンを供給することのできる可溶性フッ化物イオン源を含有しても良い。所望量のフッ化物イオンを供給するために、フッ化物イオン源は、口腔に供給される全組成物の重量に対して、約0.15%～約5%、好ましくは約0.2%～約1%及び最も好ましくは約0.2%～約0.6%の量で全経口組成物中に存在して良い。

【0013】

スズ（II）イオン源

本組成物は、スズ（II）イオン源、好ましくはスズ（II）イオンを含む。スズ（II）塩は歯肉炎、歯垢、過敏症の削減及び口臭を改良する利点に役立つ。経口組成物中に提供されるスズ（II）塩は、組成物を使用する対象に対して効力を提供するであろう。効力を提供する製剤は、組成物中で約3,000ppm～約15,000ppmのスズ（II）イオンとなる範囲のスズ（II）顔料を典型的に含む。3,000ppm未満のスズ（II）イオンにおいて、スズ（II）塩の効力は十分ではない。好ましくは、スズ（II）イオンは約4,000ppm～約12,000ppm、より好ましくは5,000ppm～10,000ppmの量で存在する。これらは、単相経口組成物における代表的なスズ（

II) イオンの範囲である。スズ (II) イオンが2相組成物中の1相に存在している場合には、スズ (II) 濃度は倍にされるであろう。

【0014】

スズ (II) 塩、特にフッ化スズ (II) 及び塩化スズ (II) を含有する歯磨きが、マジェティ (Majeti) らによる米国特許第5, 004, 597号に開示されている。スズ (II) 塩の他の記載は、プリンシペ (Prencipe) らにより発行された米国特許第5, 578, 293号及びルカコビック (Lukacovic) らにより発行された米国特許第5, 281, 410号において見られる。本明細書中のスズ (II) イオンは、好ましくは塩化スズ (II)、塩化スズ (II) 二水和物、フッ化スズ (II)、硫酸スズ (II) 及び／又は、好ましくは塩化スズ (II)、塩化スズ (II) 二水和物、フッ化スズ (II)、硫酸スズ (II) 及びこれらの混合物と共に経口組成物に加えられる他のスズ (II) 塩から提供される。一般的に、塩化スズ (II) 及び塩化スズ (II) 二水和物は、フッ化スズ (II) に比べてスズ (II) 源のコストが低いスズ (II) 源である；これは、フッ化スズ (II) に比べて均一な効力利益を供給するためであって、好ましくは組成物の全コストを管理することが望ましい際に用いられる。

【0015】

他の望ましいスズ (II) 塩には、酢酸スズ (II)、グルコン酸スズ (II)、硝酸スズ (II)、乳酸スズ (II)、酒石酸スズ (II) が挙げられる。

スズ (II) イオン源に加えて、マジェティ (Majeti) ら及びプリンシペ (Prencipe) らによって記載されている成分のような、スズ (II) 塩を安定化するために必要な他の成分もまた含まれても良い。

混合されたスズ (II) 塩は、全組成物の重量に対して、約0.1%～約15%の量で存在するであろう。好ましくは、スズ (II) 塩は、全組成物の重量に対して約0.5%～約7%、より好ましくは約1%～約5%、最も好ましくは約1.5%～約3%の量で存在する。

【0016】

緩衝剤

本発明は緩衝剤を含有する。本明細書で用いられる緩衝剤は、組成物のpHを

約pH6.5～約pH10の範囲で調整するために用いることができる薬剤を言う。これらの薬剤としてはアルカリ金属水酸化物、カーボネート、セスキ炭酸塩、ホウ酸塩、珪酸塩、ホスフェート、イミダゾールおよびこれらの混合物が挙げられる。特定の緩衝剤としてはモノナトリウム／モノカリウムホスフェート、ジナトリウム／ジカリウムホスフェート、トリナトリウム／トリカリウムホスフェート、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アルカリ金属カーボネート、炭酸ナトリウム、イミダゾール、ピロホスフェート、クエン酸、クエン酸ナトリウム／カリウムが挙げられる。緩衝剤は本組成物の重量に対して、約0.1%～約30%、好ましくは約1%～約10%及びより好ましくは約0.5%～約3%の含量で使用される。

【0017】

ピロホスフェート塩

ピロホスフェート塩もまた緩衝剤である。本発明の組成物に有用なピロホスフェート塩としてはジアルカリ金属ピロホスフェート塩、テトラアルカリ金属ピロホスフェート塩及びこれらの混合物が挙げられる。ジナトリウムジハイドロジェンピロホスフェート ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$)、トリナトリウムハイドロジェンホスフェート ($\text{Na}_3\text{HP}_2\text{O}_7$)、テトラナトリウムピロホスフェート ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$) 及びテトラカリウムピロホスフェート ($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$) の無水和物及び水和物が好ましい形態である。本発明の組成物において、ピロホスフェート塩は次の3通りのうちの1つの形態で存在することができ：主に溶解した形態、主に溶解していない形態、又は溶解した形態と溶解していない形態のピロホスフェートの混合物である。

主に溶解した形態のピロホスフェートを含む組成物は、少なくとも1つのピロホスフェートイオン源が少なくとも1.0%の遊離ピロホスフェートイオンを供給するのに十分な量である組成物を言う。遊離ピロホスフェートイオンの量は、組成物の重量に対して約1%～約15%、好ましくは約1.5%～約10%及び最も好ましくは約2%～約6%であって良い。遊離ピロホスフェートイオンは組成物のpHによって多様にプロトン化された状態で存在しても良い。

【0018】

主に溶解していない形態のピロホスフェートを含む組成物は、組成物に溶解した全ピロホスフェート塩が約20%未満、好ましくは組成物に溶解した全ピロホスフェートが約10%未満である組成物を言う。テトラナトリウムピロホスフェートはそれらの組成物中の好ましいピロホスフェート塩である。テトラナトリウムピロホスフェートは無水物塩の形態又は十水和物の形態、あるいは歯磨き組成物中において固体形態で安定な任意のその他の形態であって良い。塩は固体粒子状形態であり、その際好ましくは審美的に許容可能である及び使用時に容易に溶解するのに十分小さい、粒子径を持った結晶性及び／又は非晶性状態であって良い。これらの組成物を作成する際に有用なピロホスフェート塩の量は、任意の歯石予防有効量であって、一般的には組成物の重量に対して、約1.5%～約15%、好ましくは約2%～約10%、最も好ましくは約2.5%～約8%である。テトラナトリウムピロホスフェートのいくらか又は全ては製品に非溶解性でもよく、さらにテトラナトリウムピロホスフェート粒子として存在しても良い。種々のプロトン化状態のピロホスフェートイオン（例えば、 $\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7^{3-}$ ）は、組成物のpHに依存する、もしテトラナトリウムピロホスフェートの一部分が溶解しているならばであるが。

【0019】

組成物は溶解した及び溶解していないピロホスフェート塩の混合物を含んでも良い。上述のピロホスフェート塩のいずれを使用しても良い。

ピロホスフェート塩はカーク・オスマー (Kirk & Othmer)、工業化学百科事典、第3版、第17巻、ウィリー・インターサイエンス・パブリッシャーズ (Wiley-Interscience Publishers) (1982年) により詳細に記載されている。

ピロホスフェート塩の代わり又は組み合わせて使用される任意の薬剤は、歯石形成に関連するカルシウムホスフェートの無機物沈着を減らす効果があることで知られているような物質を含む。これらに含まれる薬剤は、合成アニオンポリマー類 [ポリアクリレート及び無水マレイン酸又はマレイン酸とメチルビニルエーテルのコポリマー (例えばガントレズ (Gantrez))、例えばガファア (Gaffar) らによる米国特許第4,627,977号に記載されており；並びに、例えばポリアミノプロパンスルホン酸 (AMPS) を含む]、クエン酸亜鉛三水

和物、ジホスフェネート（例えばEHDP；AMP）、ポリペプチド類（ポリアスパラギン酸及びポリグルタミン酸等）及びこれらの混合物である。

【0020】

水性キャリア

本組成物を調製する際に、組成物に1つまたはそれ以上の水性キャリアを加えることが望ましい。かかる物質は当該分野では周知であり、組成物の調製のための所望な物理的及び審美的特性に基づいて、当業者によって容易に選択される。水性キャリアは、経口組成物の重量に対して、一般的に、約40%～約99%、好ましくは約70%～約98%、より好ましくは約90%～約95%含まれる。

【0021】

砥粒研磨物質

砥粒研磨物質は一般的に練り歯磨き組成物中に含まれる。本発明の組成物において使用されることが予想される砥粒研磨物質は、象牙質を過度に磨耗しないものであれば任意の物質であって良い。砥粒研磨物質のカルシウム含量は23%未満でなければならない。理論によって制限されることがなければ、このようなカルシウム含量はフッ化物イオン源と砥粒研磨物質中に存在する不適合物質、例えばカルシウムとの相互作用を減らすために望ましいと考えられている。典型的な砥粒研磨物質には、ゲル及び沈殿を含むシリカ：アルミナ：オルトホスフェート、ポリメタホスフェート及びピロホスフェートを含むホスフェート：及びこれらの混合物が挙げられる。特定の例としては、ジカルシウムオルトホスフェート二水和物、カルシウムピロホスフェート、トリカルシウムホスフェート、カルシウムポリメタホスフェート、不溶性ナトリウムポリメタホスフェート、水和アルミナ、ベータカルシウムピロホスフェート、炭酸カルシウム及び、尿素及びホルムアルデヒトの粒子状縮合生成物のような樹脂性研磨物質、及び1962年12月25日にクーリー（Cooley）らによって発行された米国特許第3,070,510号において開示されたその他のものなどが挙げられる。研磨剤の混合物を使用しても良い。本明細書の単相においては23%未満のカルシウム含有の砥粒研磨物質のみを使用して良い。

【0022】

種々の型のシリカ歯科用研磨材は、過度に歯エナメル質又は象牙質を磨耗することなく、格別な歯科洗浄及び磨き性能で独特の利点があり好ましい。本明細書のシリカ研磨材並びに他の研磨材は、一般的に約0.1～約30ミクロン、及び好ましくは約5～約15ミクロンの範囲の平均粒子サイズを有する。研磨材は、沈殿シリカ又は1970年3月2日にパーダー（Pader）らによって発行された米国特許第3,538,230号及び1975年1月21日にディギュリオ（Di Giulio）によって発行された米国特許第3,862,307号に記載されているシリカキセロゲルのようなシリカゲルであって良い。好ましいのはW. R. グレース&社（W. R. Grace & Company）、ダビソン（Davison）化学部門によって「シロイド（Syloid）」の商標名で販売されているシリカキセロゲルである。また、J. M. フーバー株式会社（Huber Corporation）から販売されている、商標名「ゼオデント（Zeodent）」、特に、表記「ゼオデント119（Zeodent 119）」として扱われるシリカのような沈殿シリカも好ましい。本発明の練り歯磨きに有用なシリカ歯科用研磨材の型は、1982年7月29日にウェイソン（Wason）によって発行された米国特許4,340,583号により詳しく開示されている。シリカ研磨材もまた、共に1995年5月2日出願の米国特許出願第08/434,147号及び米国特許出願第08/434,139号に開示されている。本明細書に記載の練り歯磨き組成物中の研磨材は、一般的に組成物の重量に対して約6%～約70%の含量で存在する。好ましくは、練り歯磨きは経口組成物の重量に対して約10%～約50%の研磨材を含有する。

【0023】

保潤剤

本明細書で望まれるその他の好ましい水性キャリアは保潤剤である。保湿材は練り歯磨き組成物の空気中への暴露による硬化を防止し、特定の保潤剤は練り歯磨き組成物に所望の風味の甘味を付与することができる。発明に使用するのに好適な保潤剤には、グリセリン、ソルビトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール及び他の食用多価アルコールが挙げられる。保潤剤は一般的に組成物の重量に対して約0%～70%、及び好ましくは約15%～約55%含む。

本明細書中で、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール

及びこれらの混合物は好ましい保潤剤である。本明細書中のポリホスフェート及びスズ（I I）イオン源は水の存在で分解する。本明細書中のポリホスフェート及びスズ（I I）イオン源が製造中に保潤剤に分散される場合、これらの成分の安定性は製造形態を保持することができる。組成物中の全含水量は低く、つまり約1%～約20%、好ましくは約2%～約14%、より好ましくは約3%～約10%であるため、基質中のポリホスフェート及びスズ（I I）源の双方を分解することは、これらの2成分のそれぞれの安定性を確実にする。

【0024】

本明細書中で用いる「安定」は、全可溶性フッ化物含有量、全可溶性スズ（I I）含有量及び組成物のポリホスフェート加水分解から放出されるオルトホスフェート量を言う。組成物が安定かどうかを決定するためには、組成物中の全可溶性フッ化物及び全可溶性スズ（I I）塩は当業者に既知の方法で測定される。可溶性フッ化物及び／又は可溶性スズ（I I）塩の著しい損失がある場合、組成物は安定ではない。

オルトホスフェート量は例えば³¹P-NMR法を使用して測定することができる。特定の温度においてオルトホスフェート量が特定の期間著しく増加しない場合には、ポリホスフェートは安定である。例えば、本明細書中の組成物中でのポリホスフェート加水分解の結果として放出されるオルトホスフェートの含量は、室温において以後3ヶ月間、2%以下と変わらないと考えられている。

加えて白色沈殿の発生も安定性のめやすとして良い。白色沈殿の発生は組成物が安定ではないことを示す。理論によって制限されることなく、本明細書中の組成物は通常の保存、及び貯蔵寿命条件中の時間と温度にたいして安定であると信じられている。このように、効力があり、安定であり及び単相の練り歯磨き組成物が提供される。水中で安定であるものから、水中で分解する成分を使用直前まで分離しておく必要がないため、このような組成物は2区画のディスペンサーを必要としない。したがって、組成物は梱包に関連付けられるコストの増加無しに、経口ケア活性を効果的に供給することができる。

【0025】

前述の通りではあるが、しかしながら、本発明は単相組成物に制限していない

ということを理解すべきである。本発明は、歯磨きディスペンサー内の物理的に分離された区画に含有される2つの経口製剤における2相組成物を包含する。一般的には、ポリホスフェートはフッ化物及びスズ（I I）イオン源と分離されるべきである。一例として、2つの経口製剤のうちの1つはポリホスフェート、スズ（I I）イオン源、有効量の緩衝剤、及び1つまたはそれ以上の水性キャリア、約1%～約20%、好ましくは約2%～約14%、より好ましくは約3%～約10%の全含水量を含み；及びもう1つの経口製剤は、一般的にフッ化物イオン源、有効量の緩衝剤、及び1つまたはそれ以上の水性キャリア、約1%～約20%の全含水量を含む。

【0026】

過酸化物源

本組成物は過酸化物源を含んでも良い。過酸化物源は好ましくは、過酸化水素、過酸化カルシウム、過酸化尿素及びこれらの混合物からなる群から選択される。以下の量は過酸化物原料物質の量を示すが、過酸化物源は過酸化物原料物質以外の成分を含有しても良い。本組成物は歯磨き組成物の重量に対して、約0.01%～約10%、好ましくは約0.1～約5%、より好ましくは約0.2～約3%及び最も好ましくは約0.3～約0.8%の過酸化物源を含有しても良い。

【0027】

アルカリ金属炭酸水素塩

本発明はアルカリ金属炭酸水素塩を含んでも良い。アルカリ金属炭酸水素塩は水溶性であり及び安定化されないなら水系に二酸化炭素を放出する傾向がある。重曹としても既知である炭酸水素ナトリウムは好ましいアルカリ金属炭酸水素塩である。アルカリ金属炭酸水素塩はまた緩衝剤としても機能する。本発明の組成物は経口組成物の重量に対し約0.5%～約50%、好ましくは約0.5～約30%、より好ましくは約2～約20%及び最も好ましくは約5～約18%のアルカリ金属炭酸水素塩を含有しても良い。

【0028】

付加的な水性キャリア

練り歯磨き形態の本発明の組成物は、典型的に所望の稠性を提供するために、

増粘物質又は結合剤を含有する。好ましい増粘剤は、カルボキシビニルポリマー類、カラゲナン、ヒドロキシエチルセルロース及びナトリウムカルボキシメチルセルロース及びナトリウムヒドロキシエチルセルロースのようなセルロースエステル類の水溶性塩である。インドゴム、キサンタンゴム、アラビアゴム、トラガカントゴムのような天然ゴムもまた使用することができる。コロイド状マグネシウムアルミニウムケイ酸塩又は超微粒子シリカは、さらに組成を改良するための増粘剤の一部として使用することができる。増粘剤は歯磨き組成物の重量に対して、約0.1%～約15%量で使用しても良い。

商業的に好適な経口組成物の調製に用いる水は、好ましくは、イオン含量が少なく及び有機不純物が少ないことである。歯磨き組成物には組成物の重量に対して、約1%～約20%、好ましくは約2%～約14%、さらに好ましくは約3%～約10%の水が含有されるであろう。水分量はソルビトール、シリカ、界面活性剤溶液及び／又は着色溶液のような他の物質に導入される利点を付加する遊離水を含む。好ましくは、本明細書の組成物は遊離水を添加しない。理論によって制限されることなく、本明細書の組成物における水の最少化はポリホスフェート及びフッ化物の負の相互作用を削減し、ポリホスフェート加水分解を減速し、並びにスズ(II)イオンを安定化すると考えられている。

【0029】

本組成物は一般的に泡立て剤と呼ばれる界面活性剤を含んでも良い。好適な界面活性剤は広いpH範囲内において適度に安定で泡立つものである。界面活性剤はアニオン性、非イオン性、両性、双性イオン、カチオン性又はこれらの混合物であって良い。本明細書で有用なアニオン界面活性剤としては、アルキル基に8～20個の炭素原子を有するアルキル硫酸塩の水溶性塩の水溶性塩（たとえば、アルキル硫酸ナトリウム）及び8～20個の炭素原子を有する脂肪酸のスルホン化モノグリセリドの水溶性塩が挙げられる。ラウリル硫酸ナトリウム及びココナツモノグリセリドスルホン酸ナトリウムはこの型のアニオン界面活性剤の例である。その他の好適なアニオン界面活性剤はラウロイルサルコシネートナトリウムのようなサルコシネート、タウレート、ラウリルスルホアセテートナトリウム、ラウロイルイセチオネートナトリウム、ラウレスカルボン酸ナトリウム及びドデ

シルベンゼンスルホン酸ナトリウムである。アニオン界面活性剤の混合物を使用しても良い。多数の好適なアニオン界面活性剤が1976年5月25日にアグリコラ (Agricola) らによって発行された米国特許第3, 959, 458号に開示されている。本発明の組成物に使用しても良い非イオン界面活性剤は、アルキレンオキシド基 (本質的には親水性) と本質的には脂肪族又はアルキル-芳香族であって良い有機疎水性化合物の縮合によって生成される化合物として広く記載されて良い。好適な非イオン界面活性剤の例としてはポリオキサマー (商品名プルロニック (Pluronic) で販売)、ポリオキシエチレン、ポリオキシエチレンソルビタンエステル (商標名トウイーンズ (Tweens) で販売)、脂肪族アルコールエトキシレート、アルキルフェノールのポリエチレンオキシド縮合物、プロピレンオキシド及びエチレンジアミンの反応生成物とエチレンオキシドの縮合物由来の生成物、脂肪族アルコールのエチレンオキシド縮合物、長鎖第三級アミノオキシド、長鎖三級ホスフィンオキシド、長鎖ジアルキルスルホキシド及びそのような物質の混合物が挙げられる。本発明において有用な両性界面活性剤は、脂肪族二級及び三級アミンの誘導体として広く記載されて良く、脂肪族基は直鎖状又は分岐鎖状であって良く、及びそこで脂肪族置換基の1つは約8～約18個の炭素原子を含有し及び1つはアニオン水溶性基、例えばカルボン酸塩、スルホンサン塩、硫酸塩、ホスフェート、ホスホネートを含有する。他の好適な両性界面活性剤はベタイン、特に、ココアミドプロピルベタインである。両性界面活性剤の混合物を使用しても良い。これらの好適な非イオン性及び両性界面活性剤の多くが、1977年9月27日にギースキー (Gieske) らによって発行された米国特許第4, 051, 234号に開示されている。本組成物は典型的には組成物の重量に対して、約0.25～約12%、好ましくは約0.5%～約8%、より好ましくは約1～約6%の各含量で1つ以上の界面活性剤を含む。

【0030】

二酸化チタンもまた本組成物に加えられても良い。二酸化チタンは組成物に不透明度を加える白色粉末である。二酸化チタンは、一般的には組成物の重量に対して約0.25%～約5%含まれる。同様に、本組成物に不透明度を与え及びさらにきらめき又は輝かしい外観を与えるために雲母を加えても良い。雲母は、一

般的には組成物の重量に対して約0.1%～約5%含まれる。

着色剤もまた本発明の組成物に加えても良い。着色剤は水溶液形態で良く、特に水溶液中に1%の着色剤又は顔料形態であって良い。着色溶液は一般的には組成物の重量に対して約0.01%～約5%含まれる。

風味剤系を本組成物に加えても良い。好適な風味剤成分としては冬緑油、ハッカ油、オランダハッカ油、ユーカリプタス油、クローブ芽油、メンソール、アネトール、メチルサリチレート、ユーカリプトル、カシヤ、1-メンチルアセテート、セージ、オイゲノール、パセリ油、オキサノン、アルファーイリソン、マヨラナ、レモン、オレンジ、プロペニルグアエトール、シナモン、バニリン、エチルバニリン、ヘリオトロピン、4-シス-ヘプテナル、ジアセチル、メチル-パラ-三級-ブチルフェニルアセテート及びこれらの混合物が挙げられる。冷却剤は風味剤系の一部分であっても良い。本発明の組成物の好ましい冷却剤はN-エチル-p-メンタン-3-カルボキシアミド（「WS-3」として市販されていることが知られている）などのパラメンタンカルボキシアミド及びこれらの混合物である。風味剤系は一般的には組成物の重量に対して約0.001%～約5%の含量で組成物に使用する。

【0031】

本発明はキシリトールを含有しても良い。キシリトールは甘味剤及び保潤剤として使用される糖アルコールである。キシリトールは抗菌性又は抗う蝕効果のような治療的效果を提供する。本組成物は、典型的には全組成物の重量に対して、約0.01～約25%、好ましくは約3%～約15%、最も好ましくは約9～約11%の含量でキシリトールを含む。あるいは、キシリトールが甘味剤として使用される場合、歯磨き組成物の重量に対して、約0.005%～約5%のような低含量で存在しても良い。

組成物に甘味剤を加えても良い。これらには、サッカリン、ブドウ糖、スクロース、ラクトース、マルトース、レブロース、アスパルテーム、ナトリウムシクラメート、D-トリプトファン、ジヒドロカルコン、アセスルファム及びこれらの混合物が挙げられる。種々の着色剤が本発明に組み込まれても良い。甘味剤及び着色剤は一般的には組成物の重量に対して約0.005%～約5%の含量で練

り歯磨きに使用される。

【0032】

本発明もまた、抗菌剤のような他の薬剤を含有しても良い。かかる薬剤の中には含まれるのはハロゲン化ジフェニルエーテル、フェノール及びその同族体を含むフェノール化合物、モノ及びポリールアルキル及び芳香族ハロフェノール、レゾルシノール及びその誘導体、ビスフェノール化合物及びハロゲン化サリチルアニリド、安息香酸エステル及びハロゲン化カルバニリドのような水不溶性非カチオン性抗菌剤である。水溶性抗菌剤には四級アンモニウム塩及びビスービクアニド塩、その他が挙げられる。トリクロサンモノホスフェートも好適な水溶性抗菌剤である。四級アンモニウム剤としては、四級窒素の1つ又は2つの置換基が約8～約20個、典型的には約10～約18個の炭素鎖長（典型的にはアルキル基）であり、残りの置換基（典型的にはアルキル又はベンジル基）が約1～約7個のより少数の炭素原子を有し、典型的にはメチル基又はエチル基であるそれらが挙げられる。臭化ドデシルトリメチルアンモニウム、塩化テトラデシルピリジニウム、臭化ドミフェン、塩化N-テトラデシル-4-エチルピリジニウム、臭化ドデシルジメチル（2-フェノキシエチル）アンモニウム、塩化ベンジルジメチルステアリルアンモニウム、塩化セチルピリジニウム、四級化5-アミノ-1,3-ビス（2-エチルヘキシル）-5-メチルヘキサヒドロピリミジン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム及び塩化メチルベンゼトニウムが典型的な四級アンモニウム抗菌剤の代表例である。その他の化合物は米国特許第4,206,215号（1980年6月3日発行、バイリー（Bailey））に開示されているようなビス〔4-（R-アミノ）-1-ピリジニウム〕アルカンである。スズ（II）ピロホスフェート及びスズ（II）グルコネートのようなスズ（II）塩及び銅ビスグリシネート、銅グリシネート、グリシン亜鉛シトレート及び亜鉛ラクテートのような他の抗菌剤を含有して良い。またエンドグリコシダーゼ、パパイン、デキストラナーゼ、ムタナーゼ及びこれらの混合物を含有する酵素は有用である。かかる酵素は、1960年7月26日、ノリス（Norris）らによる米国特許第2,946,725号、及び1977年9月27日、ギースキー（Gieske）らによる米国特許第4,051,234号に開示されている。特効のある抗菌

剤にはクロルヘキシジン、トリクロサン、トリクロサンモノホスフェート及びチモールのような風味油が挙げられる。この型のトリクロサン及び他の薬剤は、1991年5月14日にパーラン (Parran) らによって発行された米国特許第5,015,466号、及び1990年1月16日にナビ (Nabi) らによって発行された米国特許第4,894,220号に開示されている。これらの薬剤は、組成物の重量に対し約0.01%~約1.5%の含量で存在しても良い。

【0033】

尿素もまた本明細書の組成物に存在しても良い。理論に制限されることがなく、尿素は本明細書の活性物質が歯エナメル質及び／又は歯周組織へよりよく拡散するのを助ける浸透剤として機能すると考えられる。尿素は組成物の重量に対し約0.2%~約5%の含量で存在しても良い。

有効量の減感剤もまた本明細書の組成物に組み込んでも良い。減感剤には塩化物、硝酸塩、硫酸塩又はⅠⅠ族金属又はアルミニウム又は細管を閉塞するための重合可能なモノマーの酢酸塩と一緒にアルカリ金属塩、アルカリ金属又はシュウ酸アンモニウム、クエン酸及びクエン酸ナトリウムから選択されたものを含む。好ましい塩は硝酸カリウム、クエン酸カリウム及びこれらの混合物である。かかる減感剤は1998年2月17日にギンゴールド (Gingold) らによって発行された米国特許第5,718,885号に開示されている。

【0034】

処置方法

本発明の組成物は、ヒト又は例えば家庭でのペット又は他の家畜である動物又は捕獲動物の歯エナメル質上の歯石の発生を減らす方法に付加的に関連する。本明細書の処置方法は口内の歯エナメル質表面と本発明による経口組成物との接触を含む。

【0035】

【実施例】

実施例及び製造方法

以下の実施例は、本発明の範囲内の実施態様を更に説明及び明示する。これらの実施例は単に例示することが目的であり、本発明の制限として解釈されるべき

でなく、これらの多くの変更例が発明の精神及び範囲から逸脱することなく可能である。

【0036】

実施例1～6：以下の実施例は、下記の方法によって調製する。

【0037】

【表1】

成分	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6
ガラス-H ポリホスフェート	13	13	13	13	13	13
フッ化ナトリウム	0.243	0.243	0.243	0.243	0.243	0.243
塩化スズ(II)二水和物	2.1	2.1	2.1	2.1	1.43	1.43
クエン酸ナトリウム	4	—	—	4	—	6
ナトリウムジカーボネート	2	—	—	3	—	—
水酸化ナトリウム	—	0.8	—	—	—	0.15
テトラナトリウムピロホスフェート	—	—	4	—	4	—
シリカ(ゼオデント(Zeodent)119)	21	21	21	21	21	23.322
尿素	—	—	—	—	1	—
グリセリン	27.451	29.451	29.251	29.451	29.451	29.451
PEG-300	6	7	9	7	8.47	7
プロピレングリコール	7	9	9	9	9	7
キシリトール	5	5	—	—	—	—
ポロキサマー	3	3	3	3	3	3
ナトリウムアルキルサルフェート 27.9%溶液	2.09	2.09	2.09	2.09	2.09	2.09
雲母	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
アセスルファムK	—	0.2	0.2	—	0.2	0.2
風味	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
サッカリン	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
青色顔料第1番	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.004
蒸留水	5.41	5.41	5.41	5.41	5.41	5.41
合計	100	100	100	100	100	100

【0038】

実施例7～11：以下の実施例は、下記の方法によって調製する。

【0039】

【表2】

成分	実施例7	実施例8	実施例9	実施例10	実施例11
グラス-H ポリホスフェート	13	13	—	13	13
ソダホス(Sodaphos)ポリホスフェート	—	—	13	—	—
フッ化ナトリウム	0.243	0.243	0.243	0.243	0.243
ナトリウムモノフルオロホスフェート	—	—	—	—	—
塩化スズ(II)	1.43	1.43	1.43	1.43	1.43
カルボキシメチルセルロース	0.3	0.6	0.6	0.6	0.6
水	5.41	5.41	5.41	5.41	5.41
風味	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
グリセリン	34.327	27.527	22.027	27.57	30.927
ポロキサマー407	6	3	5	5	3
プロピレングリコール	10	5	5	3	3
ナトリウムアルキルサルフェート 27.9%溶液	2.09	2.09	2.09	4	2.09
シリカ	10	22	20	17.547	27
炭酸水素ナトリウム	—	15	15	15	5
炭酸ナトリウム	2	2	2	2	2
サッカリンナトリウム	0.4	0.5	0.4	0.4	0.5
二酸化チタン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
キサンタンガム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
ポリエチレングリコール	12	—	3	3	3
過酸化カルシウム	1	0.4	3	—	1
合計	100	100	100	100	100

【0040】

実施例12～16：以下の実施例は、下記の方法によって調製する。

【0041】

【表3】

成分	実施例12	実施例13	実施例14	実施例15	実施例16
ガラス-H ポリホスフェート	13	13	—	13	13
ソダホス(Sodaphos)ポリホスフェート	—	—	13	—	—
フッ化ナトリウム	—	—	—	—	—
ナトリウムモノフルオロホスフェート	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76
塩化スズ(II)	1.43	1.43	1.43	1.43	1.43
カルボキシメチルセルロース	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
水	5.41	5.41	5.41	5.41	5.41
風味	1.1	1.1	1	1	1
グリセリン	25.44	25.44	25.44	40.51	25.01
ポロキサマー407	5	5	5	5	5
プロピレングリコール	3	3	3	3	3
ナトリウムアルキルサルフェート 27.9%溶液	2.09	2.09	2.09	2.09	4
シリカ	20.07	20.07	20.17	20	19.69
炭酸水素ナトリウム	15	15	15	—	15
炭酸ナトリウム	2	2	2	2	2
サッカリンナトリウム	0.4	0.4	0.4	0.5	0.4
二酸化チタン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
キサンタンガム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
ポリエチレングリコール	3	3	3	3	3
過酸化カルシウム	1	1	1	1	—
合計	100	100	100	100	100

【0042】

歯磨き組成物は以下のように調製する。主要ミックスタンクに、ナトリウムアルキルサルフェート溶液、フッ化物塩、甘味剤及び着色剤を加える。およそ44±4rpmの速度で攪拌し、約40±5℃まで加熱する。約20分間攪拌を続ける。主要混合タンクに約1/3のグリセリンを加え、次にポロキサマーを加え、約20分間均質化する。残りのグリセリンを主要ミックスに加える。プロピレングリコール及びポリエチレングリコールを混合容器に加える。主要混合タンク内で、攪拌機をスタートさせ渦状にして混合をよくし、そして5分間均質化する。次に、およそ35℃まで温度を下げる。主要混合タンクにシリカを加える。シリカを添加後、約0.1～0.2パールまで10分間完全に真空を開放する。混合容器に風味を加える。ポリホスフェート、スズ(II)塩、過酸化カルシウム(使用する場合)及び炭酸水素ナトリウム(使用する場合)及び緩衝剤を予め混合し、次に主要混合タンクに加える。20分間攪拌及び均質化し、次に均質化の最後10分間真空にする。

本明細書に記載される実施例および実施態様は、単に例示することが目的であ

り、本発明の範囲から逸脱することなくその変更又は変形が当業者に予想されるであろうということが理解される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 01/07695

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K7/18 A61K7/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 845 611 A (THOMAS HEDLEY & CO. LTD.) 24 August 1960 (1960-08-24) the whole document	1-10,13
X	EP 0 875 238 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 4 November 1998 (1998-11-04) page 4, line 39 - line 47; example 6	1-4, 6-10,13
X	GB 1 009 480 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 10 November 1965 (1965-11-10) page 5, line 17 - line 26 examples 4,5	1-3,6-13
Y	GB 1 080 466 A (LABORATOIRES GOUPIL S.A.) 23 August 1967 (1967-08-23) example 1	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 September 2001

Date of mailing of the international search report

25/09/2001

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo st,
Fax: (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Alvarez Alvarez, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 01/07695

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GB 1 080 467 A (LABORATOIRES GOUPIL S.A.) 23 August 1967 (1967-08-23) example 1 ---	1-12
X	US 2 876 167 A (RODERICK DAVID MANAHAN) 3 March 1959 (1959-03-03) claims 1,3,4; examples 1-3 ---	1,3,5-10
Y	WO 96 17587 A (COLGATE-PALMOLIVE COMPANY) 13 June 1996 (1996-06-13) page 1, line 9 - line 15 claims 1-3,15 & US 5 578 293 A 26 November 1996 (1996-11-26) cited in the application ---	1-13
Y	WO 98 22080 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 28 May 1998 (1998-05-28) examples 1-4 ---	1-13
X,P	WO 00 32160 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 8 June 2000 (2000-06-08) page 3, line 6 page 4 page 5, line 15 -page 10, line 13 examples 1-5 ---	1-4,6-13
E	WO 01 34108 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 17 May 2001 (2001-05-17) claims 1-9,12,19-22 example 1 page 5, line 3 - line 4 page 7, paragraph 3 page 8, line 1 - line 5 page 10, paragraph 2 -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 01/07695

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 845611	A	24-08-1960	NONE
EP 875238	A	04-11-1998	US 6241974 B1 05-06-2001 CA 2235470 A1 22-10-1998 EP 0875238 A2 04-11-1998
GB 1009480	A	10-11-1965	NONE
GB 1080466	A	23-08-1967	BE 651124 A 16-11-1964 CH 436577 A 31-05-1967 FR 1536153 A NL 6408663 A 26-10-1964
GB 1080467	A	23-08-1967	BE 651123 A 16-11-1964 NL 6408662 A 26-10-1964
US 2876167	A	03-03-1959	BE 543046 A DE 1033856 B FR 1186136 A 14-08-1959 GB 777556 A 26-06-1957 NL 97253 C NL 202309 A
WO 9617587	A	13-06-1996	US 5578293 A 26-11-1996 AU 692340 B2 04-06-1998 AU 4247696 A 26-06-1996 BR 9509972 A 09-06-1998 CA 2207050 A1 13-06-1996 EP 0796082 A2 24-09-1997 WO 9617587 A2 13-06-1996 ZA 9510277 A 04-06-1997
WO 9822080	A	28-05-1998	US 6190644 B1 20-02-2001 AU 5444098 A 10-06-1998 CN 1238675 A 15-12-1999 CZ 9901810 A3 15-09-1999 EP 0959871 A1 01-12-1999 HU 9903606 A2 28-03-2000 SK 67999 A3 18-01-2000 TR 9901099 T2 21-07-1999 WO 9822080 A1 28-05-1998
WO 0032160	A	08-06-2000	US 6187295 B1 13-02-2001 AU 2028800 A 19-06-2000 NO 20012661 A 30-05-2001 WO 0032160 A1 08-06-2000
WO 0134108	A	17-05-2001	AU 1479301 A 06-06-2001 WO 0134108 A1 17-05-2001

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 ユー, ジャン

アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、
ラコタ、スプリングス、ドライブ 7585

(72)発明者 ミトラ, セクハール

中華人民共和国、510133 グァンジョウ、
ホワイト、スワン、ホテル、アパートメン
ト #352

(72)発明者 リ, ユージュン

兵庫県神戸市東灘区向洋町中6-6-611
-213

(72)発明者 マオ, シャンクエン

兵庫県神戸市東灘区住吉本町2-23-13

(72)発明者 リ, バオアン

中華人民共和国、510133 グァンジョウ、
イー、アンド、ティ、デヴ、ディストリク
ト、ストリート 11、ビルディング4#、
ルーム 303

Fターム(参考) 4C083 AB032 AB17 AB211 AB212
AB22 AB241 AB242 AB312
AB321 AB411 AB412 AB471
AB472 AC121 AC302 AC442
AC682 AC691 AC692 AC782
AC862 AD041 AD042 AD352
CC41 EE32 EE36 EE37

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.